

AGENT FOR EXTERNAL USE

Patent Number: JP9020648
Publication date: 1997-01-21
Inventor(s): OGITA ZENICHI
Applicant(s):: OGITA ZENICHI
Requested Patent: ☐ JP9020648
Application Number: JP19950187904 19950630
Priority Number(s):
IPC Classification: A61K9/06 ; A61K9/08 ; A61K9/70 ; A61K47/32 ; A61K47/34
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PURPOSE: To obtain an external agent compounded with an aqueous solution of a graft copolymer which takes the form of aqueous solution below the surface temperature of a living body and a hydrogel form above the temperature, keeping the state of solution (sol) in a dark cold place and immediately varying to a gel at the surface temperature of a living body (25-35 deg.C) and, as a result, capable of remarkably improving the persistence of the drug effect.

CONSTITUTION: The base of the external agent is composed of water and a graft copolymer consisting of a water-soluble polymer main chain and a side chain bonded to the main chain and composed of a polymer having a cloud point in the form of an aqueous solution. The average polymerization degree of the water-soluble polymer main chain between the adjacent side chains in the graft copolymer is ≥ 10 , the ratio of the side chain is 10-90wt.% and the molecular weight of the graft copolymer is $\geq 100,000$. As an alternative, the external agent is composed of water and a graft copolymer having a molecular weight of $\geq 100,000$ and consisting of a water-soluble polymer bonded as a side chain to a main chain composed of a polymer having a cloud point as an aqueous solution.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

ATTORNEY DOCKET NUMBER: 9584-039-999
SERIAL NUMBER: 10/629,524
REFERENCE: B09

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-20648

(43) 公開日 平成9年(1997)1月21日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/06			A 6 1 K 9/06	B
9/08			9/08	M
9/70	3 2 6		9/70	3 2 6
47/32			47/32	N
47/34			47/34	N
審査請求 未請求 請求項の数5 F D (全 10 頁)				
(21) 出願番号	特願平7-187904		(71) 出願人	000123310
(22) 出願日	平成7年(1995)6月30日			荻田 善一
				富山県富山市赤江町7番25
			(72) 発明者	荻田 善一
				富山県富山市赤江町7番25
			(74) 代理人	弁理士 西澤 利夫

(54) 【発明の名称】 外用剤

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 基材が、水溶性高分子主鎖に、その水溶液が曇点を有する高分子を側鎖として結合するグラフト共重合体と水からなり、グラフト共重合体中の隣接した側鎖間の水溶性高分子主鎖の平均重合度が10以上で、側鎖の割合が10～90重量%、かつグラフト共重合体の分子量が10万以上であることを特徴とする外用剤、並びに水溶液が曇点を有する高分子からなる主鎖に、水溶性高分子を側鎖として結合するグラフト共重合体と水からなり、グラフト共重合体の分子量が10万以上であることを特徴とする外用剤。

【効果】 生体表面温度以下では水溶液、以上ではハイドロゲルとなる性質のグラフト共重合体水溶液が配合されており、冷暗所で溶液(ゾル状)生体表面温度(25～35℃)で、直ちにゲル状に変化して付着滞留する。その結果、医薬品の効果持続性を著しく高めることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 基材が、水溶性高分子主鎖に、その水溶液が曇点を有する高分子を側鎖として結合するグラフト共重合体と水からなり、グラフト共重合体中の隣接した側鎖間の水溶性高分子主鎖の平均重合度が10以上で、側鎖の割合が10～90重量%、かつグラフト共重合体の分子量が10万以上であることを特徴とする外用剤。

【請求項2】 基材が、水溶液が曇点を有する高分子からなる主鎖に、水溶性高分子を側鎖として結合するグラフト共重合体と水からなり、グラフト共重合体の分子量が10万以上であることを特徴とする外用剤。

【請求項3】 外用薬剤が溶解または分散されている請求項1または2の外用剤。

【請求項4】 非水溶性の外用薬剤が非水溶性媒体に含有されて配合されている請求項1または2の外用剤。

【請求項5】 分散助剤が配合されている請求項3または4の外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、注入、含嗽、湿布、噴霧、塗布、清拭、消毒、点眼、点耳、点鼻等の外用に供する外用剤に関するもので、さらに詳しくは、使用時の付着と滞留性を著しく向上させることのできる外用剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術とその課題】従来より、薬剤を水、エタノールや油類等の溶媒で溶解（水もしくはエタノール抽出溶解も含む）、あるいは懸濁させて外用に供するものとした液状の製剤、例えば注入、含嗽、湿布、噴霧、塗布、清拭、消毒、点眼、点耳、点鼻薬剤等が知られている。

【0003】これらの従来の外用剤では、粘度を高め、生体表面上への付着、及び滞留性を向上させることを目的として、例えばハチミツ、グリセリン、アラビアゴム、トラガントゴム、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMCナトリウム）、ゼラチン、コンドロイチン硫酸等の高分子化合物が添加されてもいた。

【0004】しかしながら、従来の外用剤の場合には、生体表面への付着性、あるいは滞留性を向上させるために、上記の高分子化合物を添加しすぎると、それに伴い外用剤の粘度が著しく増加し、注入、含嗽、湿布、噴霧、塗布、清拭、消毒、点眼、点耳、点鼻等の処方による使用が著しく困難になるという重大な問題点があった。

【0005】そこで、容易に使用可能で、生体表面に対する付着性と滞留性を向上させることができれば従来の外用剤の問題点を解決することができる。このような従来の問題点の解決の1つの方法として、使用時の温度でゾル状態であり、生体に付着した時にゲル状態に変化する

ようなゾル-ゲル転移を有する熱可逆性ハイドロゲルを外用剤として使用することが有効な方法である。従来、種々の熱可逆性ハイドロゲルが検討されてきた。タンパク質であるゼラチンや、多糖類である寒天がその代表で、これらの水溶液は冷却により流動性を失ってゼリー状のハイドロゲルとなり、加熱によって再び水溶液に戻る熱可逆ゾル-ゲル転移を示すことがよく知られている。これとは逆に加熱によってハイドロゲルとなるものとしては、多糖類誘導体であるメチルセルロースの水溶液がある。しかしながら、これらの系に共通する問題点として、これらの水溶性高分子がいずれも天然の材料を素材としているため、品質の安定性確保が困難であること、ゾル-ゲル転移点温度の制御が困難であること、ゲル化温度に達してからゲル化するまでに長時間を要することなどが挙げられ、外用剤用素材としての特性は満足のものではなかった。

【0006】一方、非イオン性界面活性剤の中にも、その水溶液が熱可逆的にハイドロゲルを形成するものがあることが知られている。例えば、ポリプロピレンオキサイドの両端にポリエチレンオキサイドが結合した、プルロニックF-127（商標：旭電化工業（株）製）の高濃度水溶液は約20℃以上でハイドロゲル、それ以下の温度で水溶液となることが知られている（例えば、International Journal of Pharmaceutics, 12, 147-152(1982)）。しかしながら、この材料の場合、約20wt%以上の高濃度でしかハイドロゲルとならず、ハイドロゲル中の含水率が低いという問題があった。また、約20wt%以上の高濃度でゲル化温度以上に保持しても、さらに水を加えるとゲルが溶解してしまうという問題もあった。該ゲルを外用剤として使用した場合には、体表面の汗あるいは洗浄水などによって該ゲルが溶解してしまい、生体表面への長期間、安定した滞留性が得られない。また、この材料の場合、比較的分子量が低いため、約20wt%以上の高濃度水溶液は非常に高い浸透圧を示し、細胞膜等も容易に透過するので、生体を対象とするような外用剤としての用途には不都合を生じる。

【0007】さらにまた、熱可逆性ハイドロゲル材料としてポリ-N-イソプロピルアクリルアミドとポリエチレンオキシドの結合体が知られているが、その製造工程で両高分子中に複数の反応活性な官能基を導入しているため、結合反応の際に化学架橋が生じて不溶化する危険性が高く製造が困難であるばかりではなく、得られるハイドロゲルの物性を制御することは非常に困難であった。

【0008】同様に三官能性のポリエチレンオキシドとポリプロピレンオキシド、もしくは逆に三官能性のポリプロピレンオキシドとポリエチレンオキシドとの結合体も熱可逆性ハイドロゲル材料として提案されてもいるが、このものも、製造時に化学架橋が生じ、上記と同様の欠点が避けられないものであった。さらに、この発明

者の知見によればこのような化学架橋は架橋重合体がゾル-ゲル転移点温度以上の状態、すなわちゲル状態で分子間の運動性を著しく制約するために柔軟性が失われ、生体の複雑な動きに追従できず、また、化学架橋に起因する脆性により外用剤が容易に破壊されてしまう。

【0009】そこで、この発明は、上記の通りの従来の熱可逆性ハイドロゲル材料の問題点を解決し、品質の安定性、ゾル-ゲル転移点温度の制御性、ゲル化の効率性に優れていることはもちろんのこと、含水率を高くする事ができ、生体への適合性に優れ、かつ化学架橋が存在しないため、柔軟で、複雑形状や変形への追従性にも優れた外用剤を提供することを目的としている。

【0010】

【課題を解決するための手段】この発明は、上記の課題を解決するものとして、基材が、水溶性高分子主鎖にその水溶液が曇点を有する高分子を側鎖として結合したグラフト共重合体と水からなり、グラフト共重合体中の隣接した側鎖間の水溶性高分子主鎖の平均重合度が10以上で、側鎖の割合が10～90重量%、かつグラフト共重合体の分子量が10万以上であることを特徴とする外用剤<A>を提供する。さらにまた本発明は、上記の課題を解決するものとして、基材が、水溶液が曇点を有する高分子からなる主鎖に、水溶性高分子を側鎖として結合したグラフト共重合体と水からなり、グラフト共重合体の分子量が10万以上であることを特徴とする外用剤も提供する。

【0011】さらに詳しく説明すると、まず、この発明で規定するところの基材としてのグラフト共重合体とは、幹となる線状重合体（主鎖）に任意の重合体の枝（側鎖）を結合させた高分子化合物を意味しており、この発明のグラフト共重合体は、主鎖が水溶性高分子であって、側鎖が曇点を有する高分子からなること<A>、あるいはまた、主鎖が曇点を有する高分子であって、側鎖が水溶性高分子からなることを特徴とし、かつ、必須としている。

【0012】このような構造のグラフト共重合体からなる特定の外用剤はこの発明によってはじめて提供されるものである。曇点とは、透明な高分子の水溶液（濃度1wt%）を徐々に加熱した時、はじめて白濁を生じる温度を言い、この発明においては、この曇点が0℃～90℃、さらには0℃～40℃であることが望ましい。すなわち、その水溶液が曇点を有する高分子は曇点以下の温度では水に溶解するが、曇点以上の温度では非水溶性となり水から析出する。その水溶液が曇点を有する高分子としては、ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド、ポリ-N-n-プロピルアクリルアミド、ポリ-N-シクロプロピルアクリルアミド、ポリ-N、N-ジエチルアクリルアミド、ポリ-N-アクリロイルピペリジン、ポリ-N-アクリロイルピロリジン、ポリ-N、N-エチルメチルアクリルアミドなどのポリN置換アクリルア

ミド誘導体、ポリ-N-イソプロピルメタアクリルアミド、ポリ-N-シクロプロピルメタアクリルアミドなどのポリN置換メタアクリルアミド誘導体、ポリプロピレンオキサイドなどのポリアルキレンオキサイド、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルアルコール部分酢化物などが挙げられる。

【0013】上記のポリN置換（メタ）アクリルアミド誘導体の曇点は、他の単量体とのランダム共重合によって調節でき、親水性単量体との共重合によって曇点が上昇、疎水性単量体との共重合によって曇点が低下する。ここで親水性単量体としては例えば、N-ビニルピロリドン、アクリルアミド、アクリル酸など、疎水性単量体としては例えば、n-ブチルメタクリレート、アクリロニトリル、スチレンなどを挙げることができる。

【0014】この発明における水溶性高分子としては、例えば、メチルセルロース、デキストラン、ポリエチレンオキサイド、ポリビニルアルコール、ポリ-N-ビニルピロリドン、ポリビニルピリジン、ポリアクリルアミド、ポリメタアクリルアミド、ポリ-N-メチルアクリルアミド、ポリヒドロキシメチルアクリレート、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリビニルスルホン酸、ポリスチレンスルホン酸およびそれらの塩、ポリN、N-ジメチルアミノエチルメタクリレート、ポリN、N-ジエチルアミノエチルメタクリレート、ポリN、N-ジメチルアミノプロピルアクリルアミドおよびそれらの塩などが挙げられる。

【0015】そして、上記のこの発明の外用剤におけるグラフト共重合体については、その分子量が10万以上であることを必須としている。ここで分子量10万以上のグラフト共重合体とは、側鎖または主鎖を構成する曇点を有する高分子の曇点以下の温度においてグラフト共重合体の水溶液を分画分子量10万の限外濾過膜（アミン社製YM100）を用いて限外濾過した時、濾過されないものをいう。

【0016】この発明の外用剤におけるグラフト共重合体と水の構成比は、グラフト共重合体が水に対して1～20重量%の範囲であることが好ましい。グラフト共重合体が1重量%を下回ると、ゾル-ゲル転移点温度以上で安定な外用剤となりにくく、20重量%を上回ると、ゾル状態での粘度が高くなり、ゾル-ゲル転移点温度以下で創傷部位へ適用する際に支障を生じ易い。また、グラフト共重合体が水に対して20重量%を上回ると、外用剤の含水率が低くなり、生体との親和性も低下する。

【0017】この発明の外用剤における基材としてのグラフト共重合体<A>が、主鎖が水溶性高分子であって、側鎖が曇点を有する高分子からなる場合には、隣接した側鎖間の水溶性高分子主鎖の平均重合度が10以上かつ側鎖の割合が10～90重量%であることも必須としている。隣接した側鎖間の水溶性高分子主鎖の平均重合度が10未満の場合、水中で水和した水溶性高分子の

立体障害効果（体積排除効果）が不十分となり、側鎖の曇点以上の温度における側鎖間の凝集を有効に抑制できないため、系全体が巨視的な相分離（著しいゲルのシネレシス）を起こし、安定な外用剤が得られない。側鎖の割合が10重量%未満の場合、側鎖の曇点以上の温度における側鎖間の凝集力が不十分のためにハイドロゲルとならず、側鎖の割合が90重量%を越える場合、側鎖の曇点以上の温度における側鎖間の凝集力が強すぎるために、ゲルの著しいシネレシス現象が生起して安定な外用剤が得られない。なお、ここで、曇点を有する側鎖高分子の分子量をA、水溶性高分子主鎖を構成する単量体の分子量をB、グラフト共重合体中の側鎖の割合をC重量%、隣接した側鎖間の水溶性高分子主鎖の平均重合度をnとすると、式(1)の関係がある。

【0018】

【数1】

$$A / (nB + A) = C / 100 \quad (1)$$

ポリN置換（メタ）アクリルアミド誘導体、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルアルコール部分酢化物の曇点は分子量にあまり依存しないのでこれらの高分子を側鎖とする場合には側鎖高分子の分子量（重合度）に特に制限はないが、好ましくは重合度5～1000である。ポリプロピレンオキサイドを側鎖とする場合、プロピレンオキサイドの重合度は2～200、好ましくは、10～100である。この範囲内でポリプロピレンオキサイドの水溶液は曇点を有し、該曇点は重合度の増加とともに低下する。本発明の創傷被覆材においては、該ポリプロピレンオキサイド部分が曇点を有することが重要であって、曇点を有する限り、該ポリプロピレンオキサイド部分に他のアルキレンオキサイド、例えば、エチレンオキサイドやテトラメチレンオキサイドが含有されていても良い。

【0019】また、この発明の外用剤における基材としてのグラフト共重合体が、主鎖が曇点を有する高分子であって、側鎖が水溶性高分子からなる場合には、グラフト共重合体中の水溶性高分子側鎖は、その平均重合度が10以上であることが好ましい。その平均重合度が10未満の場合には、水中で水和した水溶性高分子の立体障害効果（体積排除効果）が不十分となり、主鎖の曇点以上の温度における主鎖間の凝集を有効に抑制できないため、系全体が巨視的な相分離（著しいゲルのシネレシス）を起こし、安定な外用剤が得られにくくなる。一方、水溶性高分子側鎖の平均重合度が1000を越える場合、水中で水和した水溶性高分子の立体障害効果が過剰となり、主鎖の曇点以上の温度における主鎖間の凝集を阻害するため、安定な外用剤が得られにくくなる。従って、水溶性高分子側鎖の平均重合度の好ましい範囲は10～1000である。

【0020】また、グラフト共重合体中の側鎖の割合に

ついては、10重量%以上とするのが好ましい。これが10重量%未満の場合、主鎖の曇点以上の温度における主鎖間の凝集力が強すぎるために、ゲルの著しいシネレシス現象が生起して安定な外用剤が得られず、側鎖の割合が90重量%を越える場合、主鎖の曇点以上の温度における主鎖間の凝集力が不十分のためにハイドロゲルとならない傾向にある。従って、上記グラフト共重合体中の好ましい側鎖の割合は10重量%～90重量%の範囲である。

【0021】次に、この発明で用いるグラフト共重合体の製造法について説明すると、一般にグラフト共重合体の合成法としては、1) 重合体の連鎖移動反応を利用する方法、2) 幹重合体に遊離基に分裂し得る官能基を導入し、そこから重合を開始する方法、3) 幹重合体からイオン重合を開始せしめる方法などが知られている。本発明のグラフト共重合体をこれらの方法によって得ることもできるが、得られたグラフト共重合体の物性の良好な制御および製造時の架橋形成の制御という点で、側鎖を構成する高分子鎖中に1個の重合性官能基を導入し、主鎖高分子を与える単量体と共重合させて得ることが有利である。

【0022】ここで側鎖を構成する高分子鎖中に導入される重合性官能基の数は1個であることが必要で、複数の重合性官能基が導入されるとその後の主鎖高分子を与える単量体との共重合においていかなる溶媒にも不溶の化学架橋ゲルが生成し、本発明の外用剤となる水溶性のグラフト共重合体を得られなくなる。側鎖を構成する高分子鎖中に重合性官能基1個を導入するには、例えば側鎖を構成する高分子を与える単量体を重合させる際に連鎖移動剤を用いて、直接あるいは間接的に重合性官能基を高分子鎖片末端に導入することができる。重合性官能基1個を分子内または末端に結合した側鎖を構成する高分子と主鎖高分子を与える単量体との共重合反応を行うことにより、本発明に必須の高重合度のグラフト共重合体を得ることができる。

【0023】一方、上記の外用剤中に含有される外用薬剤は従来公知のものをはじめとして適宜なもの、すなわち、水溶性あるいは非水溶性、油溶性の各種のものが使用される。これらの外用薬剤は上記のグラフト共重合体水溶液に溶解または分散されている液状（ゾル）で使用されるが、あるいはゲル状の軟膏等として使用することもできる。

【0024】外用薬剤について例示すると、例えばアスピリン、サルフェナム酸、メフェナム酸、インドメタシン、トルメチン、イブプロフェン、ケトプロフェン、フェニルブタゾン等の非ステロイド系抗炎症剤、コルチゾン、デキサメタゾン等のステロイド系抗炎症剤、硝酸塩、ゲンタマイシン、ピロミド酸、オフロキサシン等の抗菌剤、各種のビタミン剤、抗ヒスタミン剤、さらにはナファゾリン、テトラヒドロゾリン等の血管収縮剤、ク

ロラムフェニコール、塩化ベンザルコニウム、テトラサイクリン、その他の各種の経皮吸収性の処方剤等の各種の外用薬剤が使用される。

【0025】上記のグラフト共重合体の水溶液は、さらに水と相溶する溶媒あるいは水可溶性物質を含んでも良い。例えば、水と相溶する溶媒としてはエタノール、グリセリン、プロピレングリコールなどのアルコール類、アセトン等が例示される。また、例えば水可溶性物質としては各種の塩類、水溶性高分子などが例示される。また、前記の非水溶性外用薬剤の配合に使用することのできる非水溶性媒体は、水と非相溶の溶媒を意味しており、このようなものとしては、例えばヘキサン、流動パラフィンなどの炭化水素、植物油、ワックス、ワセリン、エーテル類、などが例示される。

【0026】また、分散助剤は、上記のグラフト共重合体水溶液中の水不溶性医薬品もしくは該医薬品を含む非水溶性溶媒の懸濁性を高める作用を有する物質であり、例えば以下に記す各種界面活性剤が用いられるが特に非イオン性界面活性剤が好適に用いられる。例えば、陰イオン性界面活性剤の例として、ドデシル硫酸ナトリウム等のアルキル硫酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸塩、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル硫酸塩、脂肪酸塩、アルキルスルホン酸塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、アルキルナフタレンスルホン酸塩、アルキルリン酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸塩、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテルリン酸塩等を、陽イオン性界面活性剤の例として、ドデシルトリメチルアンモニウムクロライド等の第四級アンモニウム塩、第一〜第三脂肪アミン塩等を、両イオン性界面活性剤の例として、N、N-ジメチル-N-ドデシル-N-カルボキシメチルアンモニウムベタイン等のベタイン類等を、非イオン性界面活性剤の例として、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン多価アルコール脂肪酸部分エステル等を挙げることができる。

【0027】この発明の外用剤については、その配合割合について特に制限はないが、上記のグラフト共重合体の使用によるこの発明の外用剤として特徴が阻害されない範囲とする。もちろん、外用剤としての処方上の薬剤使用量が適宜に調節されるべきことは多言を要しない。外用薬剤の配合量については、たとえば一般的には、この発明のグラフト共重合体100重量部に対して0.01〜30部程度の範囲において用いられる。

【0028】分散助剤を配合する場合には、その添加量は種類によって異なるものの、一般的には外用剤100重量部に対して0.01〜5重量部、好ましくは0.05〜1重量部程度とする。

【0029】

【作用】以上の通り、この発明の外用剤は低温では流動性のある水溶液、高温では流動性を失ってハイドロゲルとなる熱可逆ゾルゲル転移を示す。そのメカニズムは以下のように推定される。すなわち、基材としてのグラフト共重合体の側鎖または主鎖を構成する疊点を有する高分子の疊点以下の温度では、主鎖、側鎖ともに水溶性であるので完全に水に溶解する。しかし、この水溶液の温度を該疊点以上に昇温すると、該疊点を有する高分子部分が非水溶性となって凝集し分子間会合が起こる。一方、グラフト共重合体の主鎖または側鎖を構成する水溶性高分子部分は該疊点以上においても水溶性を保つので、疊点を有する高分子部分（側鎖または主鎖）間の凝集が巨視的な相分離に至ることを防止し、安定なハイドロゲルが形成される。

【0030】そして、この発明の外用剤は、基材が、上記の特有の構成からなるグラフト共重合体であることによって、従来のもののように、化学架橋が生じることがないため、その製造工程において不溶化することなく、実際の利用時にも柔軟で複雑形状や変形への追従性に優れたものとなる。この発明の外用剤は、従来のような化学架橋が生じないため、ゲルは疎水結合という物理的架橋のみによって形成され、その架橋の結合エネルギーおよび寿命は化学架橋に比べて十分に小さく、生理的条件下でその架橋の形成を制御することができる。このため、この発明の外用剤は、複雑な生体形状への適応性（密着性）、柔軟な生体組織との物理的マッチング、生体の動きおよび変形への追従性に優れていて、生体上に長期間、安定して付着滞留させることができる。また、生体温度以下に冷却すれば、再度粘度の低いゾル状態となるので容易にこの外用剤を除去することが可能となる。

【0031】このような効果に加え、水不溶性外用薬剤、あるいはこのものを含有する非水溶性媒体を配合する外用剤にあっては、その分散安定性を著しく向上させるとの効果が特筆される。これは上記グラフト共重合体水溶液が生体表面でゲル化し、分散する水不溶性薬剤もしくはこれを含有する非水溶性媒体の相互凝集を効果的に阻止することによるものである。

【0032】上記グラフト共重合体の有するこの効果は、生体に対して為害作用を有し、また医薬品の効果に悪影響を及ぼす可能性がある界面活性剤などの分散助剤の使用量を著しく低減させることになる。そこで以下、実施例を示し、さらに詳しくこの発明の外用剤について説明する。

【0033】

【実施例】

基材の製造

実施例1

片末端に1級アミノ基を有するポリプロピレンオキサイド（平均分子量約2000（プロピレンオキサイド平均

重合度32)、米国ジェファーソンケミカル社製:ジェファーミンM-2005、曇点約20℃)20gを四塩化炭素50mlに溶解し、アクリル酸クロライド(国産化学(株)製)0.91g、トリエチルアミン1.38mlを加え、室温で終夜反応させた。反応後、溶媒を減圧留去して片末端に重合性官能基を導入したポリプロピレンオキサイドモノアクリルアミド体を得た。

【0034】上記ポリプロピレンオキサイドモノアクリルアミド体10g、アクリルアミド20gを蒸留水970mlに氷冷下で溶解し、窒素置換後、過硫酸アンモニウム0.3gおよびテトラメチルエチレンジアミン200 μ lを加え、氷冷窒素雰囲気下、終夜反応させた。反応液を分画分子量10万の限外濾過膜(アミコン社製YM100)を用いて限外濾過により精製、濾過されないものを回収して凍結乾燥し、ポリアクリルアミド主鎖にポリプロピレンオキサイド側鎖を結合した分子量10万以上のグラフト共重合体27gを得た。核磁気共鳴スペクトルおよび元素分析の解析結果からこのグラフト共重合体中のポリプロピレンオキサイド側鎖の割合は33重量%であった。

【0035】式(1)においてA=2000、B=71、C=33であるから、このグラフト共重合体中の隣接したポリプロピレンオキサイド側鎖間のポリアクリルアミドの平均重合度nは約57と算出される。上記グラフト共重合体5gを蒸留水95gに氷冷下で溶解し、5重量%の水溶液とした。この水溶液は20℃以下では完全に透明で流動性の高い水溶液であるが、30℃以上の温度では流動性を失い、わずかに白濁した含水率95重量%の安定なハイドロゲルとなった。このハイドロゲルを冷却すると、20℃でもとの透明な水溶液にもどった。この変化は、可逆的に繰り返して観測された。また、このゲルを35℃で多量の水中に投入したが、溶解しなかった。

実施例2

実施例1で得られたポリプロピレンオキサイドモノアクリルアミド体10g、N-ビニルピロリドン(関東化学(株)製)20gを蒸留水970mlに氷冷下で溶解し、窒素置換後、過硫酸アンモニウム0.3gおよびテトラメチルエチレンジアミン200 μ lを加え、氷冷窒素雰囲気下、終夜反応させた。反応液を分画分子量10万の限外濾過膜(アミコン社製YM100)を用いて限外濾過により精製、濾過されないものを回収して凍結乾燥し、ポリN-ビニルピロリドン主鎖にポリプロピレンオキサイド側鎖を結合した分子量10万以上のグラフト共重合体27gを得た。核磁気共鳴スペクトルおよび元素分析の解析結果からこのグラフト共重合体中のポリプロピレンオキサイド側鎖の割合は33重量%であった。

【0036】式(1)においてA=2000、B=111、C=33であるから、このグラフト共重合体中の隣接したポリプロピレンオキサイド側鎖間のポリN-ビニル

ルピロリドンの平均重合度nは約37と算出される。上記グラフト共重合体5gを蒸留水95gに氷冷下で溶解し、5重量%の水溶液とした。この水溶液は20℃以下では完全に透明で流動性の高い水溶液であるが、30℃以上の温度では流動性を失い、わずかに白濁した含水率95重量%の安定なハイドロゲルとなった。このハイドロゲルを冷却すると、20℃でもとの透明な水溶液にもどった。この変化は、可逆的に繰り返して観測された。また、このゲルを35℃で多量の水中に投入したが、溶解しなかった。

実施例3

N-イソプロピルアクリルアミド22.6gをベンゼン800mlに溶解し、2-メルカプトエチルアミン6.2g、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル1.6gを加え、60℃で8時間反応させた。溶媒を減圧留去して100mlまで濃縮し、ジエチルエーテル2000mlに加えて沈澱を析出させた。該沈澱を真空乾燥後、蒸留水200mlに溶解し、分画分子量3000の限外濾過膜(アミコン社製YM3)を用いて限外濾過、次いで濾液を分画分子量1000の限外濾過膜(アミコン社製YM1)を用いて限外濾過により精製、濾過されないものを回収して凍結乾燥し、分子量1000~3000の片末端に1級アミノ基を有するポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)10gを得た。トリニトロベンゼンスルホン酸を用いた1級アミノ基の定量により、数平均分子量を求めたところ、約2000であり、その水溶液(1wt%)の曇点は34℃であった。

【0037】上記の片末端に1級アミノ基を有するポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)10gを四塩化炭素50mlに溶解し、アクリル酸クロライド(国産化学(株)製)0.46g、トリエチルアミン0.69mlを加え、室温で終夜反応させた。反応後、溶媒を減圧留去して片末端に重合性官能基を導入したポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)モノアクリルアミド体を得た。

【0038】上記ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)モノアクリルアミド体20g、アクリルアミド10gを蒸留水970mlに氷冷下で溶解し、窒素置換後、過硫酸アンモニウム0.3gおよびテトラメチルエチレンジアミン200 μ lを加え、氷冷窒素雰囲気下、終夜反応させた。反応液を分画分子量10万の限外濾過膜(アミコン社製YM100)を用いて限外濾過により精製、濾過されないものを回収して凍結乾燥し、ポリアクリルアミド主鎖にポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)側鎖を結合した分子量10万以上のグラフト共重合体27gを得た。核磁気共鳴スペクトルおよび元素分析の解析結果からこのグラフト共重合体中のポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)側鎖の割合は66重量%であった。式(1)においてA=2000、B=71、C=66であるから、このグラフト共重合体中の隣接した

ポリプロピレンオキサイド側鎖間のポリアクリルアミドの平均重合度 n は約15と算出される。

【0039】上記グラフト共重合体5gを蒸留水95gに氷冷下で溶解し、5重量%の水溶液とした。この水溶液は34℃以下では完全に透明で流動性の高い水溶液であるが、37℃以上の温度では流動性を失い、わずかに白濁した含水率95重量%の安定なハイドロゲルとなった。このハイドロゲルを冷却すると、34℃でもとの透明な水溶液にもどった。この変化は、可逆的に繰り返し観測された。また、このゲルを40℃で多量の水中に投入したが、溶解しなかった。

実施例4

片末端をメタクリル酸エステルとしたポリエチレンオキサイド(NKエステルM-900G(平均重合度90)、新中村化学工業(株)製)40gおよびN-イソプロピルアクリルアミド20gを蒸留水3000mlに溶解、窒素置換後、過硫酸アンモニウム1gおよびテトラメチルエチレンジアミン5mlを加え、室温窒素雰囲気下、終夜反応させた。反応液を分画分子量10万の限外濾過膜(アミコン社製YM100)を用いて限外濾過により精製、濾過されないものを回収して凍結乾燥し、ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド主鎖にポリエチレンオキサイド側鎖を結合した分子量10万以上のグラフト共重合体55gを得た。核磁気共鳴スペクトルおよび元素分析の解析結果からこのグラフト共重合体中のポリエチレンオキサイド側鎖の割合は66重量%であった。

【0040】上記グラフト共重合体5gを蒸留水95gに溶解し、5重量%の水溶液とした。この水溶液は35℃以下では完全に透明で流動性の高い水溶液であるが、35℃以上の温度では流動性を失い、わずかに白濁した含水率95重量%の安定なハイドロゲルとなった。このハイドロゲルを冷却すると、35℃でもとの透明な水溶液にもどった。この変化は、可逆的に繰り返し観測された。また、このゲルを40℃で多量の水中に投入したが、溶解しなかった。

実施例5

片末端をメタクリル酸エステルとしたポリエチレンオキサイド(NKエステルM-900G(平均重合度90)、新中村化学工業(株)製)20gおよびN-イソプロピルアクリルアミド20gを蒸留水2000mlに溶解、窒素置換後、過硫酸アンモニウム1gおよびテトラメチルエチレンジアミン5mlを加え、室温窒素雰囲気下、終夜反応させた。反応液を分画分子量10万の限外濾過膜(アミコン社製YM100)を用いて限外濾過により精製、濾過されないものを回収して凍結乾燥し、ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド主鎖にポリエチレンオキサイド側鎖を結合した分子量10万以上のグラフト共重合体37gを得た。核磁気共鳴スペクトルおよび元素分析の解析結果からこのグラフト共重合体中のポ

リエチレンオキサイド側鎖の割合は50重量%であった。

【0041】上記グラフト共重合体5gを蒸留水95gに氷冷下で溶解し、5重量%の水溶液とした。この水溶液は25℃以下では完全に透明で流動性の高い水溶液であるが、25℃以上の温度では流動性を失い、わずかに白濁した含水率95重量%の安定なハイドロゲルとなった。このハイドロゲルを冷却すると、25℃でもとの透明な水溶液にもどった。この変化は、可逆的に繰り返し観測された。また、このゲルを30℃で多量の水中に投入したが、溶解しなかった。

実施例6

片末端をメタクリル酸エステルとしたポリエチレンオキサイド(NKエステルM-230G(平均重合度23)、新中村化学工業(株)製)40gおよびN-イソプロピルアクリルアミド20gを蒸留水3000mlに溶解、窒素置換後、過硫酸アンモニウム1gおよびテトラメチルエチレンジアミン5mlを加え、室温窒素雰囲気下、終夜反応させた。反応液を分画分子量10万の限外濾過膜(アミコン社製YM100)を用いて限外濾過により精製、濾過されないものを回収して凍結乾燥し、ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド主鎖にポリエチレンオキサイド側鎖を結合した分子量10万以上のグラフト共重合体55gを得た。核磁気共鳴スペクトルおよび元素分析の解析結果からこのグラフト共重合体中のポリエチレンオキサイド側鎖の割合は66重量%であった。

【0042】上記グラフト共重合体5gを蒸留水95gに氷冷下で溶解し、5重量%の水溶液とした。この水溶液は25℃以下では完全に透明で流動性の高い水溶液であるが、25℃以上の温度では流動性を失い、わずかに白濁した含水率95重量%の安定なハイドロゲルとなった。このハイドロゲルを冷却すると、25℃でもとの透明な水溶液にもどった。この変化は、可逆的に繰り返し観測された。また、このゲルを30℃で多量の水中に投入したが、溶解しなかった。

実施例7

片末端をメタクリル酸エステルとしたポリエチレンオキサイド(ブレンマーPME-4000(平均重合度98)、日本油脂(株)製)75gおよびN-イソプロピルアクリルアミド117g、n-ブチルメタクリレート8gをベンゼン1000mlに溶解、窒素置換後、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル3gを加え、窒素雰囲気下、60℃で5時間反応させた。反応液にクロロホルム1000mlを加えて希釈し、この溶液をヘキサン10lに加えて沈澱を生成させ、該沈澱を乾燥後、蒸留水4lに溶解させた。この水溶液を分画分子量10万の限外濾過膜(アミコン社製YM100)を用いて限外濾過により精製、濾過されないものを回収して凍結乾燥し、ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド-n-ブチ

ルメタクリレート主鎖にポリエチレンオキサイド側鎖を結合した分子量10万以上のグラフト共重合体170gを得た。核磁気共鳴スペクトルおよび元素分析の解析結果からこのグラフト共重合体中のポリエチレンオキサイド側鎖の割合は66重量%であった。

【0043】上記グラフト共重合体5gを蒸留水95gに氷冷下で溶解し、5重量%の水溶液とした。この水溶液は20℃以下では完全に透明で流動性の高い水溶液であるが、20℃以上の温度では流動性を失い、わずかに白濁した含水率95重量%の安定なハイドロゲルとなった。このハイドロゲルを冷却すると、20℃でもとの透明な水溶液にもどった。この変化は、可逆的に繰り返して観測された。また、このゲルを25℃で多量の水中に投入したが、溶解しなかった。

実施例8

N-ビニルピロリドン22.6gをベンゼン800mlに溶解、2-メルカプトエチルアミン6.2g、2'-アゾビスイソブチロニトリル1.6gを加え、60℃で8時間反応させた。溶媒を減圧留去して100mlまで濃縮し、ジエチルエーテル2000mlに加えて沈澱を析出させた。該沈澱を真空乾燥後、蒸留水200mlに溶解し、分画分子量3000の限外濾過膜（アミコン社製YM3）を用いて限外濾過、次いで濾液を分画分子量1000の限外濾過膜（アミコン社製YM1）を用いて限外濾過により精製、濾過されないものを回収して凍結乾燥し、分子量1000～3000の片末端に1級アミノ基を有するポリ-N-ビニルピロリドン10gを得た。トリニトロベンゼンスルホン酸を用いた1級アミンの定量により、数平均重合度を求めたところ、約20であった。上記の片末端に1級アミノ基を有するポリ-N-ビニルピロリドン10gを四塩化炭素50mlに溶解し、アクリル酸クロライド（国産化学（株）製）0.46g、トリエチルアミン0.69mlを加え、室温で終夜反応させた。濾過後、溶媒を減圧留去して片末端に重合性官能基を導入したポリ-N-ビニルピロリドンのモノアクリルアミド体を得た。

【0044】上記ポリ-N-ビニルピロリドンのモノアクリルアミド体20g、N-n-プロピルアクリルアミド10gを蒸留水1500mlに氷冷下で溶解し、窒素置換後、過硫酸アンモニウム0.3gおよびテトラメチルエチレンジアミン200μlを加え、氷冷窒素雰囲気下、終夜反応させた。反応液を分画分子量10万の限外濾過膜（アミコン社製YM100）を用いて限外濾過により精製、濾過されないものを回収して凍結乾燥し、ポリ-N-n-プロピルアクリルアミド主鎖にポリ-N-ビニルピロリドン側鎖を結合した分子量10万以上のグラフト共重合体27gを得た。核磁気共鳴スペクトルおよび元素分析の解析結果からこのグラフト共重合体中のポリ-N-ビニルピロリドン側鎖の割合は66重量%であった。

【0045】上記グラフト共重合体5gを蒸留水95gに氷冷下で溶解し、5重量%の水溶液とした。この水溶液は25℃以下では完全に透明で流動性の高い水溶液であるが、25℃以上の温度では流動性を失い、わずかに白濁した含水率95重量%の安定なハイドロゲルとなった。このハイドロゲルを冷却すると、25℃でもとの透明な水溶液にもどった。この変化は、可逆的に繰り返して観測された。また、このゲルを30℃で多量の水中に投入したが、溶解しなかった。

実施例9

ホウ酸10gを100mlの熱湯に溶解し、室温に冷却後、25mlのハッカ水を添加し、同時に上記実施例1で作成したグラフト共重合体25gを添加した後、精製水を加えて、全量を500mlとした。次いで上記の混合物を氷冷、攪拌下に、該グラフト共重合体を完全に溶解し、含嗽（がんそう）、洗口剤を作製した。

【0046】この含嗽、洗口剤のゾルーゲル転移温度を、流動性の変化により測定した結果、約25℃であった。

実施例10

イソジンガーグル100ml、ハッカ水25ml、及び実施例1で作製したグラフト共重合体25gを添加した後、精製水を加えて、全量を500mlとした。次いで上記の混合物を氷冷、攪拌下に、該グラフト共重合体を完全に溶解し、含嗽（がんそう）、洗口剤を作製した。

【0047】この含嗽、洗口剤のゾルーゲル転移温度を、流動性の変化により測定した結果、約20℃であった。

実施例11

予め煮沸して溶存している二酸化炭素を除去した精製水1000mlに、酢酸鉛10gを溶解し、冷却後、析出してくる塩基性炭酸鉛を適量の酢酸を加えて溶解させた溶液に、実施例1で作製したグラフト共重合体50gを添加し、氷冷、攪拌下に完全に溶解し、湿布（しっふ）剤を作製した。

【0048】この湿布剤のゾルーゲル転移温度を、流動性の変化により測定した結果、約21℃であった。

実施例12

1.0gの塩酸エフェドリン、0.5gのクロロブタノール、5gの実施1で作製したグラフト共重合体を、100mlの生理食塩水の中に、氷冷、攪拌下に完全に溶解し、点鼻液を作製した。

【0049】この点鼻液のゾルーゲル転移温度を、流動性の変化により測定した結果、約20℃であった。

実施例13

1.0gの炭酸水素ナトリウム、500mg（力価）のクロラムフェニコール、1.5gのホウ酸、0.023gのバラオキシ安息香酸メチル、5gの実施例7で作製したグラフト共重合体に全量が100mlとなるように滅菌精製水を加えて、氷冷、攪拌下に完全に溶解し、点

耳液を作製した。

【0050】この点耳液のゾルーゲル転移温度を、流動性の変化により測定した結果、約25℃であった。

実施例14

1. 0 gの硫酸アトロピン、0.56 gの無水リン酸二水素ナトリウム、0.28 gの無水リン酸水素ナトリウム、0.36 gの塩化ナトリウム、5 gの実施例7で作製したグラフト共重合体に全量が100 mlとなるように5000倍に希釈した塩化ベンザルコニウム水溶液を添加し、氷冷、攪拌下完全に溶解し、点眼液を作製した。

【0051】この点眼液のゾルーゲル転移温度を、流動性の変化により測定した結果、約22℃であった。

実施例15

19.11 gのホウ酸を1000 mlの精製水に溶解し、A液を作製した。12.40 gのホウ酸、及び100 gの実施例7で作製したグラフト共重合体を、1000 mlの精製水中に氷冷、攪拌下に完全に溶解し、B液を作製した。

【0052】次に、A液とB液を氷冷、攪拌下に完全に混合し、コンタクトレンズ用洗眼液(pH8.2)を作製した。このコンタクトレンズ用洗眼液のゾルーゲル転移温度を、流動性の変化により測定した結果、約25℃であった。

実施例16

実施例7で作製したグラフト共重合体3.5 gに70 mlの精製水を加え、4℃の冷蔵庫内でグラフト共重合体を完全に溶解し、5%溶液を作製した。一方、バシトラシン(5万USP単位)を30 mlの流動パラフィン(モレスコホワイトP-70、村松石油研究所製)で研和し、4℃の冷蔵庫内で十分に冷却した。この流動パラフィンを、上記の5%溶液中にゆっくりと滴下し、溶液をスターラで攪拌して、流動パラフィンを該溶液中に分散させ、oil in water型懸濁液を作製した。これらの操作は4℃の冷蔵庫内で行った。この懸濁液のゾルーゲル転移温度を、流動性の変化により測定した結果、約20℃であった。また、顕微鏡で、ゲル化した懸濁液を観察したところ、分散された流動パラフィンの粒径分布は、100 μmから1000 μmで、平均は約500 μmであった。懸濁液中の流動パラフィン粒子は、界面活性剤を使用していないにもかかわらず、凝集することなく、長期間安定しており、懸濁液をゲル化した効果が認められた。こうして得た懸濁液は、化膿性皮膚炎、火傷、外傷の化膿防止用軟膏として用いることができた。塗布するとき約20℃以下に冷却しておく、懸濁液はゾル状となり非常に塗布しやすく、また、皮膚に付着すると体温で懸濁液はゲルとなり、付着性が非常に良く、また、違和感もなく快適に使用することができた。

実施例17

40 gの実施例1で作製したグラフト共重合体に800

mlの精製水を加え、4℃の冷蔵庫内でグラフト共重合体を完全に溶解し、5%溶液を作製した。一方、テトラサイクリン30 gを200 mlの流動パラフィン(モレスコバイオレスU-8、村松石油研究所製)で研和し、4℃の冷蔵庫内で十分に冷却した。この流動パラフィンを、上記の5%溶液中にゆっくりと滴下し、溶液をスターラで攪拌して、流動パラフィンを該溶液中に分散させ、oil in water型懸濁液を作製した。これらの操作は4℃の冷蔵庫内で行った。この懸濁液のゾルーゲル転移温度を、流動性の変化により測定した結果、約20℃であった。また、顕微鏡で、ゲル化した懸濁液を観察したところ、分散された流動パラフィンの粒径分布は、100 μmから1000 μmで、平均は約500 μmであった。懸濁液中の流動パラフィン粒子は、界面活性剤を使用していないにもかかわらず、凝集することなく、長期間安定しており、懸濁液をゲル化した効果が認められた。こうして得た懸濁液は、口腔用軟膏として用いることができた。塗布するとき約20℃以下に冷却しておく、懸濁液はゾル状となるため、噴霧器を使用して口腔内に塗布することができ、また、口腔内に付着すると体温で懸濁液はゲルとなり、口腔内での付着性あるいは滞留性が非常に良く、また、違和感もなく快適に使用することができた。

比較例

比較例1

両末端に1級アミノ基を有するポリプロピレンオキサライド(平均分子量約2000(プロピレンオキサライド平均重合度32)、米国ジェファーソンケミカル社製:ジェファミンD-2000、曇点約20℃)20 gを四塩化炭素50 mlに溶解し、アクリル酸クロライド(国産化学(株)製)1.82 g、トリエチルアミン2.76 mlを加え、室温で終夜反応させた。反応後、溶媒を減圧留去して両末端に重合性官能基を導入したポリプロピレンオキサライドジアクリルアミド体を得た。

【0053】上記ポリプロピレンオキサライドジアクリルアミド体10 g、アクリルアミド20 gを蒸留水970 mlに氷冷下で溶解し、窒素置換後、過硫酸アンモニウム0.3 gおよびテトラメチルエチレンジアミン200 μlを加えたところ、氷冷窒素雰囲気下約30分でゲル化反応が生じ、いかなる溶媒にも不溶の化学架橋ゲルとなってしまった。

比較例2

実施例1で得られたポリプロピレンオキサライドモノアクリルアミド体10 g、N-ビニルピロリドン(関東化学(株)製)20 gをクロロホルム970 mlに氷冷下で溶解し、窒素置換後、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル0.3 gを加え、窒素雰囲気下、終夜沸点還流反応させた。溶媒を減圧留去後、蒸留水1000 mlに溶解し、分画分子量10万の限外濾過膜(アミコン社製YM100)を用いて限外濾過、次いで濾液を分画分子量

3000の限外濾過膜（アミコン社製YM3）を用いて限外濾過により精製、濾過されないものを回収して凍結乾燥し、ポリN-ビニルピロリドン主鎖にポリプロピレンオキシド側鎖を結合した分子量3000～10万のグラフト共重合体20gを得た。核磁気共鳴スペクトルおよび元素分析の解析結果からこのグラフト共重合体中のポリプロピレンオキシド側鎖の割合は33重量%であった。

【0054】式（1）においてA=2000、B=111、C=33であるから、このグラフト共重合体中の隣接したポリプロピレンオキシド側鎖間のポリN-ビニルピロリドンの平均重合度nは約37と算出される。上記グラフト共重合体5gを蒸留水95gに氷冷下で溶解し、5重量%の水溶液とした。この水溶液は20℃以下では完全に透明で流動性の高い水溶液であり、30℃以上の温度では、わずかに白濁するものの流動性は失われずハイドロゲルとはならなかった。

比較例3

両末端をメタクリル酸エステルとしたポリエチレンオキシド（NKエステル23G（平均重合度23）、新中村化学工業（株）製）40gおよびN-n-プロピルアクリルアミド20gを蒸留水3000mlに溶解、窒素置換後、過硫酸アンモニウム1gおよびテトラメチルエチレンジアミン5mlを加え、室温窒素雰囲気下で反応させたところ、約1時間でいかなる溶媒にも不溶の化学架橋ゲルとなってしまった。

比較例4

片末端をメタクリル酸エステルとしたポリエチレンオキシド（NKエステルM-900G（平均重合度90）、新中村化学工業（株）製）40gおよびN-イソプロピルアクリルアミド20gをクロロホルム3000mlに溶解し、窒素置換後、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル0.3gを加え、窒素雰囲気下、終夜沸点還流反応させた。溶媒を減圧留去後、蒸留水1000mlに溶解し、分画分子量10万の限外濾過膜（アミコン社製YM100）を用いて限外濾過、次いで濾液を分画分子量3000の限外濾過膜（アミコン社製YM3）を用いて限外濾過により精製、濾過されないものを回収して凍結乾燥し、ポリN-イソプロピルアクリルアミド主鎖にポリエチレンオキシド側鎖を結合した分子量3000～10万のグラフト共重合体50gを得た。核磁気共鳴スペクトルおよび元素分析の解析結果からこのグラフト共重合体中のポリエチレンオキシド側鎖の割合は66重量%であった。

【0055】上記グラフト共重合体5gを蒸留水95gに溶解し、5重量%の水溶液とした。この水溶液は50

℃以上に昇温しても流動性の高い水溶液であり、ハイドロゲルとはならなかった。

比較例5

平均分子量約6000のポリエチレンオキシドトリオール（BASF社製）100gを蒸留水1000mlに溶解、室温で過マンガン酸カリウム12gを徐徐に加えて反応させた。濾過後、生成物をクロロホルムに抽出、溶媒を減圧留去してポリエチレンオキシドトリカルボキシル体90gを得た。このポリエチレンオキシドトリカルボキシル体10gとポリプロピレンオキシドジアミノ体（プロピレンオキシド平均重合度約65、米国ジェファーソンケミカル社製：ジェファミンD-4000）10gを四塩化炭素1000mlに溶解、ジシクロヘキシルカルボジイミド1.2gを加え、沸点還流下に6時間反応させた。反応液を冷却、濾過後、溶媒を減圧留去し、残さを真空乾燥して架橋重合体を得た。これを氷冷下、5wt%の濃度で蒸留水に溶解した。この水溶液をゆるやかに加温してゆくと、5℃から徐々に粘度が上昇し、約10℃で固化し、ハイドロゲルとなった。このハイドロゲルを冷却すると、5℃で水溶液にもどった。この変化は、可逆的に繰り返し観測された。

比較例6

商品名ブルロニックF-127（旭電化工業（株）製）を氷冷下に20重量%の濃度で蒸留水中に溶解した。該水溶液は15℃以下では完全に透明で流動性の高い水溶液であるが、25℃以上の温度では流動性を失い、含水率80重量%のハイドロゲルとなった。このハイドロゲルを冷却すると、15℃でもとの透明な水溶液に戻った。この変化は、可逆的に繰り返し観測された。しかし、このゲルを25℃で多量の水中に投入すると、容易に水に溶解した。

【0056】

【発明の効果】以上詳しく説明したように、この発明の外用剤には、基材として、生体表面温度以下では水溶液、以上ではハイドロゲルとなる性質のグラフト共重合体水溶液が配合されているので、冷暗所で溶液（ゾル状）を成し、生体表面温度（25～35℃）で暖められると、直ちにゲル状に変化して付着滞留する。その結果、外用剤の使用が著しく容易になるし、生体表面に対する付着、滞留性が顕著に向上し、医薬品の効果持続性を著しく高めることができる。しかもゾルゲル転移温度が0℃より高く37℃以下であるため、生体表面に熱的損傷を与えることがない。しかも、水不溶性医薬品もしくは該医薬品を含む非水溶性溶媒の懸濁安定性を著しく向上させる。